

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2004-231603

(43)Date of publication of application : 19.08.2004

(51)Int.Cl. A61K 31/122
A61K 7/16
A61K 9/06
A61K 9/08
A61K 35/78
A61P 1/02
A61P 39/06

(21)Application number : 2003-024797

(71)Applicant : WATANABE HIDEJI

(22)Date of filing : 31.01.2003

(72)Inventor : WATANABE HIDEJI

(54) BUCCAL OINTMENT COMPOSED MAINLY OF COENZYME Q10 AND METHOD FOR PRODUCING THE SAME

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a buccal preparation effectively preventing or ameliorating the oxidative damage in the oral cavity including periodontosis.

SOLUTION: The buccal ointment contains coenzyme Q10 as a main component. The method for producing the buccal ointment composed mainly of coenzyme Q10 and a water-soluble medicine having antioxidation activity comprises (1) a step to add a surfactant to an oil solution containing dissolved coenzyme Q10 and homogeneously mix them to obtain an oil phase solution, (2) a step to add a gelling agent to the oil phase solution and stir the mixture to obtain a dispersion liquid, (3) a step to add a solvent such as water and ethanol to the water-soluble medicine having antioxidation activity and homogeneously dissolve the medicine to obtain a water-phase solution, and (4) a step to add the water-phase solution to the dispersion liquid and vigorously agitate the mixture.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 20.02.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-231603

(P2004-231603A)

(43) 公開日 平成16年8月19日(2004.8.19)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/122	A 6 1 K 31/122	4 C 0 7 6
A 6 1 K 7/16	A 6 1 K 7/16	4 C 0 8 3
A 6 1 K 9/06	A 6 1 K 9/06	4 C 0 8 8
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	4 C 2 0 6
A 6 1 K 35/78	A 6 1 K 35/78	C
審査請求 有 請求項の数 5 O L (全 9 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2003-24797 (P2003-24797)
 (22) 出願日 平成15年1月31日 (2003.1.31)

(71) 出願人 500192078
 渡辺 秀司
 神奈川県三浦郡葉山町下山口1118
 (74) 代理人 100097250
 弁理士 石戸 久子
 (74) 代理人 100101111
 弁理士 ▲横▼場 満枝
 (74) 代理人 100101856
 弁理士 赤澤 日出夫
 (74) 代理人 100103573
 弁理士 山口 栄一
 (72) 発明者 渡辺 秀司
 神奈川県三浦郡葉山町下山口1118

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 コエンザイムQ10を主成分とする口腔内塗布剤及びその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 歯周病を含む口腔内の酸化ダメージを効果的に予防又は改善することができる口腔内適用製剤を提供する。

【解決手段】 コエンザイムQ10を主成分とする口腔内塗布剤及びその製造方法；並びに（1）コエンザイムQ10を溶解した油液に界面活性剤を添加し、均一に混合して油相溶液を得る工程、（2）該油相溶液にゲル化剤を添加、攪拌して分散液を得る工程、（3）抗酸化活性を有する水溶性薬物に、水、エタノール等の溶媒を添加し均一に溶解して水相溶液を得る工程、及び（4）前記分散液に前記水相溶液を添加し強く攪拌する工程を含むことを特徴とする、コエンザイムQ10及び抗酸化活性を有する水溶性薬物を主成分とする口腔内塗布剤の製造方法。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

コエンザイム Q 10 を主成分とする口腔内塗布剤。

【請求項 2】

ジェルの形態であることを特徴とする請求項 1 に記載の口腔内塗布剤。

【請求項 3】

(1) コエンザイム Q 10 を溶解した油液に界面活性剤を添加し、均一に混合して油相溶液を得る工程、

(2) 該油相溶液にゲル化剤を添加、攪拌して分散液を得る工程、

(3) 抗酸化活性を有する水溶性薬物に、水、エタノール等の溶媒を添加し均一に溶解して水相溶液を得る工程、及び 10

(4) 前記分散液に前記水相溶液を添加し強く攪拌する工程を含むことを特徴とする、コエンザイム Q 10 及び抗酸化活性を有する水溶性薬物を主成分とする口腔内塗布剤の製造方法。

【請求項 4】

抗酸化活性を有する水溶性薬物が、ボタンピ、ビンロウジ、ノギクカ、シコン、オウゴン、ヤクモソウ、オウバク、オウレン、ニクズク、ウコン及びローズマリーからなる群から選択される 1 種以上の生薬抽出物であることを特徴とする、請求項 3 に記載の口腔内塗布剤の製造方法。

【請求項 5】

ジェルの形態であることを特徴とする、請求項 3 又は 4 に記載の口腔内塗布剤の製造方法。 20

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、フリーラジカルによる口腔内の酸化ダメージを予防又は改善するための口腔内塗布剤及びその製造方法に関する。

【0002】**【従来の技術】**

現在、多くの病気が酸化ストレスが原因で生じると言われている。体内で過剰に発生した活性酸素は、生体の構造や機能を担う成分である、脂質、蛋白質（酵素など）や、遺伝情報を担う DNA を攻撃し、生体の構造や機能を乱し、それにより病気を発症させたり、老化を早めたりする。実際、ガンや、動脈硬化、高血圧、心筋梗塞、糖尿病等の生活習慣病と呼ばれる病気は、活性酸素による酸化ストレスが原因で起こるとも言われている。 30

【0003】

フリーラジカルによる酸化ストレスを抑制するためには、活性酸素を含むフリーラジカル消去活性を有する薬剤（フリーラジカルスカベンジャー）、すなわち、抗酸化活性を有する薬剤を外部から投与することが考えられる。このような薬剤のうち、天然物としては、例えば、アスコルビン酸（ビタミン C）又はその誘導体、グルタチオン、尿酸などの水溶性物質や、ビタミン E、コエンザイム Q 10 などが知られている。 40

【0004】

一方、歯周病などによる炎症、喫煙等によって、口腔内においても過剰のフリーラジカルが発生し、口腔内のみならず生体全体に対して酸化ダメージを与えることが知られている。

【0005】

脂溶性抗酸化剤であるコエンザイム Q 10 は、心臓、腎臓、肝臓、膵臓等のミトコンドリア内に多く存在し、また、動植物から微生物まで幅広く見出される物質である。コエンザイム Q 10 は、細胞の活性エネルギーを産生するミトコンドリア内膜に存在する呼吸鎖の必須構成成分であり、そのビタミン様の機能からビタミン Q とも呼ばれている。さらに、コエンザイム Q 10 には、酸化されたビタミン E ラジカルを還元しビタミン E に戻す、抗 50

酸化作用が有ることが知られている。

【0006】

コエンザイムQ10は、生体内で合成されるが、加齢とともにその産生量が減少していくことが知られている。また、若年者であっても、マラソンや過度の運動を行った場合（疲労時）には、血清中のコエンザイムQ10量が低下することが知られている。このような場合に、減少したコエンザイムQ10を体外から補給することにより、電子伝達系が効率よく作動し、エネルギー産生が活発化される。

【0007】

コエンザイムQ10は、日本では、心臓疾患の治療薬、脳の保護剤などとして使用されており、特に副作用の報告もなく、安全性の高い薬物であると認識されている。海外では、医薬品だけでなく栄養補助食品として、また、化粧品として加齢に伴う皮膚のシワ取り効果でもニーズが高い。さらに、歯肉炎や歯周病の予防のための歯磨き粉（練り歯磨きなど）に添加されている商品がある。

10

【0008】

しかしながら、コエンザイムQ10を主成分とする口腔内に塗布することを目的とする製剤は存在しない。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、歯周病を含む口腔内の酸化的ダメージを効果的に予防又は改善することができる口腔内適用製剤を提供することを目的とする。

20

【0010】

【課題を解決するための手段】

上記目的を達成するためには、前記フリーラジカル消去活性を有するコエンザイムQ10を主成分とする薬剤を口腔内に塗布することによって直接的に口腔内の酸化的ダメージを予防又は改善できること、及び上記薬剤を歯肉に塗布してマッサージすることにより歯周病による酸化的ダメージを予防又は改善でき、同時に患部の血行を促すことで歯周病を予防・治療できることを、本発明者は見出し、本発明を完成させた。

【0011】

すなわち、本発明は、

(1) コエンザイムQ10を主成分とする口腔内塗布剤；

30

【0012】

(2) ジェルの形態であることを特徴とする上記(1)に記載の口腔内塗布剤；

【0013】

(3) (1) コエンザイムQ10を溶解した油液に界面活性剤を添加し、均一に混合して油相溶液を得る工程、

(2) 該油相溶液にゲル化剤を添加、攪拌して分散液を得る工程、

(3) 抗酸化活性を有する水溶性薬物に、水、エタノール等の溶媒を添加し均一に溶解して水相溶液を得る工程、及び

(4) 前記分散液に前記水相溶液を添加し強く攪拌する工程

を含むことを特徴とする、コエンザイムQ10及び抗酸化活性を有する水溶性薬物を主成分とする口腔内塗布剤の製造方法；

40

【0014】

(4) 抗酸化活性を有する水溶性薬物が、ボタンピ、ビンロウジ、ノギクカ、シコン、オウゴン、ヤクモソウ、オウバク、オウレン、ニクズク、ウコン及びローズマリーからなる群から選択される1種以上の生薬抽出物であることを特徴とする、上記(3)に記載の口腔内塗布剤の製造方法；及び

【0015】

(5) ジェルの形態であることを特徴とする、上記(3)又は(4)に記載の口腔内塗布剤の製造方法を提供する。

50

【0016】

【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の口腔内塗布剤は、コエンザイムQ10を主成分とすることを特徴とする。前記のように、コエンザイムQ10は、抗酸化作用及びエネルギー産生賦活作用を有しており、歯周病に関連する炎症、喫煙、細菌感染等によって生じる過剰のフリーラジカルを消去し、口腔内の組織に対する酸化的ダメージを直接的に防止することができるだけでなく、酸化的ダメージ又は歯周病等による炎症によって損傷された組織の修復を促進しうる。

【0017】

本発明の口腔内塗布剤は、ジェルの形態であることが好ましい。ジェルは、通常のペーストよりも粘度がゆるく、口腔内における使用部位（特に歯と歯茎の隙間、歯間等）に容易に侵入させることができ、塗布したい部位に確実に塗布することができる。また、ジェルは口腔内の適用部位に使用する際、均一且つスムーズに塗布できる利点を有する。 10

【0018】

また、本発明の口腔内塗布剤は、口腔内に適用するものであるから、口腔粘膜から吸収されるだけでなく、唾液と共に飲み込まれて胃粘膜等の消化管壁からも吸収される。従って、消化管から吸収された薬効成分の全身的なフリーラジカル消去活性も期待できる。

【0019】

本発明の口腔内塗布剤におけるコエンザイムQ10の配合量は、通常0.001～0.1質量%、好ましくは0.005～0.05質量%の範囲、特に好ましくは0.01質量%である。なお、コエンザイムQ10の一日の摂取量としては、30～60mgが好ましい。 20

【0020】

本発明の口腔内塗布剤には、コエンザイムQ10以外の抗酸化剤を添加することができる。このような酸化剤としては、例えば、アスタキサンチン、ビタミンE、ビタミンC、フェルラ酸、抗酸化活性を有する生薬抽出物などが挙げられる。

【0021】

上記の任意に添加できる抗酸化剤は、それぞれ抗酸化特性が異なり、複数種類の抗酸化剤を、コエンザイムQ10と組み合わせることで、フリーラジカル消去活性の相乗効果及びその持続性の向上が期待できる。 30

【0022】

本発明の口腔内塗布剤には、コエンザイムQ10の効果を損なわない限り、上記抗酸化活性成分の他にさらに別の薬効成分を添加することができる。このような薬効成分としては、例えば、アズレンスルホン酸ナトリウム、ε-アミノカプロン酸、アラントイン、アラントインクロロヒドロキシアリミニウム、アラントインジヒドロキシアリミニウム、エビジヒドロコレステリン、ジヒドロコレステロール、塩化ナトリウム、グリチルリチン酸、グリチルリチン酸二アンモニウム、グリチルリチン酸二ナトリウム、グリチルリチン酸三ナトリウム、グリチルリチン酸ジカリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウム、β-グリチルレチン酸、イソプロピルメチルフェノール、塩化セチルピリジニウム、塩化デカリニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンザルコニウム液、塩酸アルキルジアミノエチルグリシン液、塩酸クロルヘキシジン、トリクロサン、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、塩酸ピリドキシン、酢酸d1-α-トコフェロール、ニコチン酸d1-α-トコフェロール、ゼオライト、ピロリン酸二水素ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、無水ピロリン酸ナトリウム、リン酸一水素ナトリウム、リン酸三ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、フッ化ナトリウム、モノフルオロリン酸ナトリウム、ポリエチレングリコール200、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、ポリエチレングリコール600、ポリエチレングリコール1000、ポリエチレングリコール1500、ポリエチレングリコール1540、ポリエチレングリコール4000、ポリエチレングリコール6000、ポリエチレングリコール20000、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドンK25、ポリビニルピロリドンK30、ポリビニルピロリドンK90、塩化 50

リゾチーム、銅クロロフィリンナトリウム、ヒノキチオール、ポリオキシエチレンラウリルエーテル、ラウロイルサルコシンナトリウム等が挙げられる。

【0023】

次に、本発明のコエンザイムQ10を主成分とする口腔内塗布剤の製造方法を説明する。

【0024】

本発明のコエンザイムQ10を主成分とする口腔内塗布剤は、脂溶性の抗酸化剤であるコエンザイムQ10を主成分としており、これを水溶性の塗布剤とするためには、界面活性剤を用いることが必要である。

【0025】

本発明のコエンザイムQ10を主成分とする口腔内塗布剤を製造する際には、前記薬効成分及び界面活性剤の他、湿潤剤、溶剤、増粘剤、香味剤、その他の通常口腔用に用いられている添加剤（例えば、清涼剤、甘味剤、着色剤、pH調整剤、防腐剤）を適宜用いることができる。

【0026】

湿潤剤としては、濃グリセリン、ソルビット液などが挙げられる。

【0027】

溶剤としては、エタノール、水、オリーブ油、ヤシ油、大豆油、綿実油、トウモロコシ油、ゴマ油、ナタネ油、落花生油、ツバキ油等の食用油などが挙げられる。

【0028】

増粘剤としては、キサンタンガム、カラギーナン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシエチルセルロース、ミツロウなどが挙げられる。

【0029】

界面活性剤としては、ショ糖脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウロイルサルコシンナトリウムなどが挙げられる。

【0030】

香味剤としては、メントール、ペパーミント油、スペアミント油、オレンジ油、レモン油、ユーカリ油、ハッカ油、アカシア油、ウイキョウ油、クエントウ油、カラムス油、ショウノウ油、ニッケイ油、ケイ皮油、ケイ葉油、バラ油、ビャクダン油、チョウジ油、ハーブ油、バナナ油、リンゴ油、サリチル酸メチル、カルボン、アネトール、リモネン等のテルペン類などの香料及び調合香料が挙げられる。

【0031】

次に、本発明のコエンザイムQ10及び抗酸化活性を有する水溶性薬物を主成分とする口腔内塗布剤の製造方法は、（1）コエンザイムQ10を溶解した油液に界面活性剤を添加し、均一に混合して油相溶液を得る工程、（2）該油相溶液にゲル化剤を添加、攪拌して分散液を得る工程、（3）抗酸化活性を有する水溶性薬物に、水、エタノール等の溶媒を添加し均一に溶解して水相溶液を得る工程、及び（4）前記分散液に前記水相溶液を添加し強く攪拌する工程を含むことを特徴とする。

【0032】

脂溶性のコエンザイムQ10と抗酸化活性を有する水溶性薬物とを混合し、均一な製剤とするためには、界面活性剤及びゲル化剤（増粘剤及び湿潤剤）を用いることが必要である。

【0033】

さらに、本発明の製造方法は、製剤製造中に抗酸化剤が変質することを避けるため、製造時に加熱を行わないことを特徴とする。

【0034】

ここで、抗酸化活性を有する水溶性薬物としては、ボタンピ、ビンロウジ、ノギクカ、シコン、オウゴン、ヤクモソウ、オウバク、オウレン、ニクズク、ウコン及びローズマリーからなる群から選択される1種以上の生薬抽出物であることが好ましい。

【0035】

脂溶性抗酸化剤であるコエンザイムQ10と、水溶性抗酸化剤である生薬抽出物とを組み

合わせることによって、相乗的且つ持続的なフリーラジカル消去活性が得られる。

【0036】

ボタンビ、ビンロウジ、ノギクカ、シコン、オウゴン、ヤクモソウ、オウバク、オウレン、ニクズク、ウコン及びローズマリーの抽出物を得る方法には特に制限はなく、生薬の有効成分を抽出するために用いられる通常の方法を用いることができる。例えば、温湯を用いて抽出（一般的なエキス状）してもよいし、パーコレーション法によって抽出（流エキス）してもよい。また、生薬抽出物の性状も特に制限されず、液状、軟稠エキス状、粉末状、顆粒状等のものを用いることができる。また、エタノールによって抽出したエキスを
10

【0037】

水による抽出方法としては、例えば、各生薬を、それぞれ個別に煎じた後、固形物を濾別し、得られた濾液を濃縮して軟稠なエキスとする。これらの軟稠エキスのいずれか1種を、又は2種以上を適当な割合で混練した後、例えば、乾燥して細粒化する。あるいは、上記生薬のいずれか2種以上を適当な割合で混合したものを煎じた後、固形物を濾別し、濾液を濃縮して軟稠なエキスとしてもよい。

【0038】

本発明のコエンザイムQ10及び抗酸化活性を有する水溶性薬物を主成分とする口腔内塗布剤を製造する際には、前記薬効成分の他、上記コエンザイムQ10を主成分とする口腔内塗布剤で用いられる湿潤剤、溶剤、増粘剤、界面活性剤、香味剤、その他の通常口腔用に用いられている添加剤（例えば、清涼剤、甘味剤、着色剤、pH調整剤、防腐剤）を用
20

【0039】

本発明における抗酸化活性を有する生薬抽出物の配合量は、その原生薬の有するフリーラジカル消去活性に応じて適宜設定すべきであるが、通常5～12質量%、好ましくは10～12質量%の範囲である。

【0040】

【実施例】

以下、実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって何ら限定されるものではない。

【0041】

製造例1：コエンザイムQ10を主成分とする口腔内塗布剤の製造
下記表1に示す処方に従って口腔塗布用ジェルを製造した。

【0042】

【表1】

10

20

30

表 1

コエンザイムQ10を主成分とする

口腔内塗布用ジェルの処方

成分名	配合割合（質量％）
コエンザイムQ10	0.01
アスタキサンチン	0.01
ビタミンE	0.007
ビタミンC	0.01
グリチルリチン酸ジカリウム	0.02～0.2
濃グリセリン	10～30
エタノール	10～30
ヤシ油	9.16
キサントガム	0.1～5.0
ミツロウ	0.803
ショ糖脂肪酸エステル	0.5～5.0
精製水	残り全量

【0043】
製造例2：コエンザイムQ10及び生薬抽出物を主成分とする口腔内塗布剤の製造
（1）ボタンピ抽出物の製造
ボタンピの原料生薬20kgに適量の水を加え、水抽出を行い、濾過してボタンピ抽出液を得た。この抽出液を減圧下に濃縮し、最終抽出物中のエタノール濃度が2％となる量のエタノールを添加・混合した後、滅菌を行い、ボタンピ抽出物20Lを得た。

【0044】
（2）上記（1）で製造したボタンピ抽出物を用い、下記表2に示す処方に従って口腔塗布用ジェルを製造した。製造方法は次のとおりである。
コエンザイムQ10、アスタキサンチン及びビタミンCをヤシ油に溶解し、ミツロウを加えた油液を得た。この油液に、ショ糖脂肪酸エステルを加えて均一に混合し、油相溶液を得た。この油相溶液にキサントガム、濃グリセリンを加えて攪拌し、分散液を得た。次に、ボタンピ抽出物、ビタミンC及びフェルラ酸に、水及びエタノールを混合して均一に溶解し、水相溶液を得た。上記分散液に水相溶液を加えて強く攪拌し、口腔塗布用ジェルを得た。

【0045】
【表2】

表 2

コエンザイムQ10及び生薬抽出物を主成分とする
口腔内塗布用ジェルの処方

成分名	配合割合（質量％）
ポタンビ抽出物	0.01～2
コエンザイムQ10	0.01
アスタキサンチン	0.01
ビタミンE	0.007
ビタミンC	0.01
フェルラ酸	0.1
濃グリセリン	30.00
エタノール	20.00
ヤシ油	9.16
キサンタンガム	3.00
ミツロウ	0.803
ショ糖脂肪酸エステル	0.3
精製水	残り全量

【0046】
【発明の効果】
本発明によれば、フリーラジカル消去活性を有するコエンザイムQ10の新規な適用製剤及び適用方法が提供された。

【0047】
本発明の口腔内塗布剤によれば、歯周病に関連する炎症、喫煙、細菌感染等によって生じる過剰のフリーラジカルを消去し、口腔内の組織に対する酸化ダメージを直接的に防止することができる。

【0048】
さらに、本発明の口腔内塗布剤によれば、口腔内の酸化ダメージを予防又は改善するだけでなく、酸化ダメージ又は歯周病等による炎症によって損傷された組織の修復を促進することができる。

【0049】
本発明のコエンザイムQ10と抗酸化活性を有する水溶性薬物とを主成分とする口腔内塗布剤の製造方法によれば、脂溶性抗酸化剤であるコエンザイムQ10と水溶性抗酸化剤である生薬抽出物を均一に混合した製剤を得ることができる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 1/02

A 6 1 P 39/06

A 6 1 P 39/06

F ターム (参考) 4C076 AA09 AA12 BB22 CC16 DD37 DD38 DD59 DD60 DD68 DD70
EE30 EE53 EE55 FF16 FF35 FF68
4C083 AA111 AA112 AA122 AC102 AC122 AC491 AC492 AD222 AD352 AD532
AD622 AD642 AD662 BB47 CC41 DD22 DD23 DD27 DD41 EE33
4C088 AB12 AB32 AB38 AB58 AB62 AB81 AB83 BA08 MA08 MA17
MA27 MA57 NA05 ZA67 ZB35
4C206 AA01 AA02 CB28 MA02 MA04 MA37 MA47 MA77 NA05 ZA67
ZB35